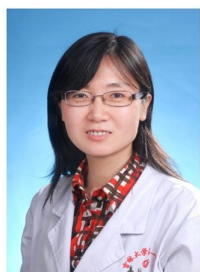


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.01

· 专家论坛 ·

PD-L1 顺式互作网络及其对抗肿瘤免疫治疗的影响

白日兰, 郭寒菲, 崔久崧(吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)



崔久崧 教授、主任医师、博士生导师, 现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任; 兼任中国研究型医院生物治疗学专业委员会副主任委员、肺癌生物治疗学组组长, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委, 中华医学生物免疫学会常务委员, 中国抗癌协会营养与支持专业委员会肿瘤免疫营养学组组长, 中国临床肿瘤学会(CSCO)理事, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员, 中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目1项, 国家自然科学基金重点项目1项, 国家自然科学基金4项, 国家卫生部临床重点项目3项, 教育部科学技术研究重大项目1项。在 *Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res* 等国际期刊上发表SCI收录文章80余篇, 主编学术著作4部, 主译学术著作2部。

[摘要] 近年来, 免疫检查点抑制剂在抗肿瘤治疗方面取得了令人振奋的进展, 通过不断探索, 对PD-L1、PD-1、CD80、CTLA-4等免疫分子间相互作用模式有了更深入的了解。除经典地作为T细胞抑制性受体外, 研究者发现PD-L1可与PD-1或CD80分子在同一细胞上共表达并通过顺式相互作用发挥正性免疫调节功能, 显著影响肿瘤细胞与免疫细胞间互作网络及免疫治疗疗效, 为肿瘤免疫治疗作用机制的认识带来新的变革。本文对顺式PD-L1/PD-1、顺式PD-L1/CD80通路及其与CTLA-4、CD28分子组成的复杂网络间的相互作用进行了深入分析, 并概述了这种顺式互作通路的阻断对T细胞信号、细胞毒性功能和抗肿瘤免疫治疗疗效的影响。

[关键词] 肿瘤; 免疫检查点; 顺式相互作用; 程序性死亡配体-1; 可溶性CD80蛋白

[中图分类号] R730.54; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1313-06

Cis-interaction network of PD-L1 and its impact on anti-cancer immunotherapy

BAI Rilan, GUO Hanfei, CUI Jiwei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] In recent years, investigation on immune checkpoint inhibitors has made exciting progress in anti-tumor therapy. Through continuous exploration, there is a deeper understanding of intermolecular interaction patterns among PD-L1, PD-1, CD80, CTLA-4, etc. In addition to classically acting as a T cell inhibitory receptor, PD-L1 was found to be co-expressed with PD-1 or CD80 on the same cell and play a positive immunoregulatory function through cis-interaction, significantly affecting the interaction network between tumor cells and immune cells and the efficacy of immunotherapy, and bringing new changes to the understanding of the mechanisms of cancer immunotherapy. This review provides an in-depth analysis of the cis-PD-L1/PD-1 and cis-PD-L1/CD80 pathways and their interactions with a complex network of CTLA-4 and CD28 molecules, finally outlines the effects of blocking this cis-interaction pathway on T cell signaling, cytotoxic function, and the efficacy of anti-tumor immunotherapy.

[Key words] tumor; immune checkpoint; cis-interaction; programmed death ligand-1; soluble CD80 protein

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1313-1318. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.001]

[基金项目] 国家重点研发项目(No. 2016YFC1303800); 吉林省科技厅科技发展计划项目(No. 20190303146SF); 吉林省发展和改革委员会省级产业创新专项资金项目(No. 2017C022); 吉林省科技厅重点实验室建设项目(No. 20170622011JC)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303800); the Science and Technology Development Project from Department of Science and Technology of Jilin Province (No. 20190303146SF); the Special Project for Provincial Industrial Innovation of Development and Reform Commission in Jilin Province (No. 2017C022), and the Key Laboratory Construction Project of Department of Science and Technology of Jilin Province (No. 20170622011JC)

[作者简介] 白日兰(1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作, E-mail: bairilan@foxmail.com

[通信作者] 崔久崧(CUI Jiwei, corresponding author), E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

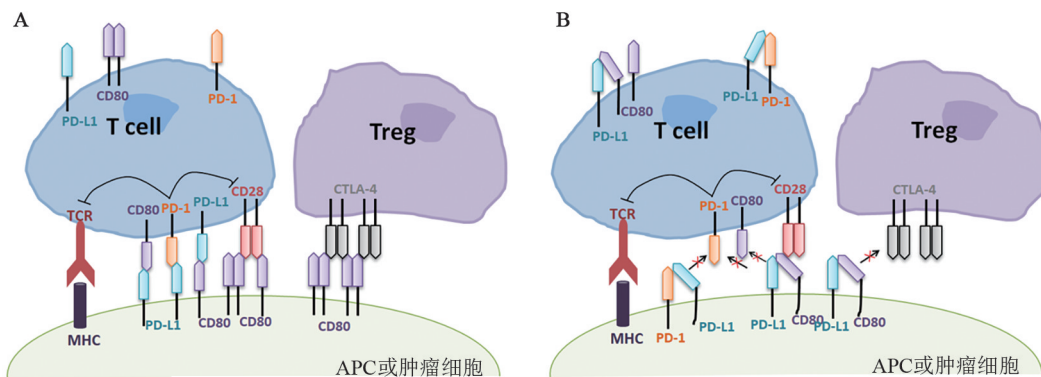
目前,靶向程序性死亡受体-1/程序性死亡-配体1(programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1,PD-1/PD-L1)和细胞毒性T细胞相关蛋白-4(cytotoxic T lymphocyte associate protein-4,CTLA-4)抑制性通路的免疫疗法已成为肿瘤患者至关重要的治疗策略,在多种晚期实体肿瘤中表现出显著临床疗效^[1-4]。然而,其总缓解率仍有限^[5],目前对肿瘤内免疫检查点互作方式及免疫治疗作用机制的揭示仍有不足。近年来,学术界已描述了多种受体与其配体信号间的顺式(cis-)结合,包括决定细胞命运的Notch/Delta^[6]、神经元传导中的Eph/Ephrin和Plexin-A4/Sema6A^[7-8]及免疫细胞活化阈值调节中的MHC-I/Ly49、SLAMF6/SLAMF6和HVEM/BTLA^[9-11],反式(trans-)激活受体信号的幅度可被这种顺式相互作用下调,进而有助于发育过程中细胞模式的形成、神经元传导以及免疫细胞的稳态。这种多维调节模式是各种信号系统微调细胞反应的共同机制,在机体内普遍存在。

既往,人们普遍认为PD-1和CTLA-4主要表达于T淋巴细胞表面,与抗原提呈细胞(antigen-presenting cells,APC)或肿瘤细胞表面相应配体反式结合介导抑制性作用,但近年来发现PD-1在其他类型的免疫和非免疫细胞上也有表达^[12];同样,研究者也发现常表达于APC或肿瘤细胞表面的PD-L1亦可在肿瘤微环境内多种免疫细胞上表达^[13-14]。因此,PD-L1和PD-1可能在多种细胞上共表达。于是研究人员提出,同一细胞上共表达的免疫分子间可能存在前述中的顺式作用模式。随着不断探究,在肿瘤免疫方面获得了新的认识,发现PD-L1可与PD-1或CD80(B7.1)分子顺式结合发挥正性免疫调节功能,显著影响肿瘤细胞与免疫细胞间互作和免疫治疗疗效。该研究

成果初步揭示了同一细胞上共表达的分子间顺式互作网络 and 不同调控机制,以及其对抗肿瘤免疫治疗效果的影响,为肿瘤免疫治疗作用机制的认识带来新的变革。

1 cis-PD-L1/PD-1 相互作用改善肿瘤免疫

PD-1通过T细胞受体(T cell receptor,TCR)信号在T细胞上被诱导表达,然后作为负性调控分子与肿瘤细胞和APC上的配体PD-L1相互作用防止T细胞活性失控。两者结合后PD-1胞质段尾部的酪氨酸发生磷酸化,募集Src同源区2(src-homology domain 2, SH2)蛋白酪氨酸磷酸酶1(SH2-containing protein tyrosine phosphatase, SHP1)和SHP2,这两种酶对TCR和共刺激信号成分进行去磷酸化^[15-16]而抑制效应T细胞活性,同时也是肿瘤免疫逃避的主要机制。但近几年,研究报道了PD-1与PD-L1在肿瘤细胞亚群和肿瘤浸润APC上共表达的现象。ZHAO等^[17]证明了同一细胞上共表达的PD-1与PD-L1以高亲和力顺式结合,通过竞争性作用抑制APC或肿瘤细胞与T细胞间PD-L1/PD-1反式结合能力,并触发T细胞表面PD-1微簇形成能力,最终抑制经典的PD-L1/PD-1信号通路。通过定量检测发现,3 mol的cis-PD-1可中和1 mol的PD-L1,表明APC表面固有PD-L1触发T细胞PD-1通路的能力受APC上cis-PD-1的负调控。顺式相互作用是PD-L1/PD-1通路的强调节机制^[17],其净调节结果可能取决于PD-L1和PD-1在APC或肿瘤细胞和T细胞上的表达水平。此外,cis-PD-L1/PD-1相互作用也可发生在T细胞上,但天然T细胞上PD-L1表达量较低^[17-18],推测T细胞上cis-PD-L1/PD-1相互作用对免疫应答影响较小(图1)。



A:肿瘤细胞与免疫细胞表面免疫检查点间反式相互作用,包括PD-1/PD-L1,PD-L1/CD80,CD80/CTLA-4等。B:同一细胞表面PD-L1与PD-1或CD80可顺式相互作用,cis-PD-L1/CD80可阻碍PD-L1与PD-1、CD80和PD-L1,以及CD80与CTLA-4的反式结合,但不影响CD80和CD28的结合;cis-PD-L1/PD-1可阻碍PD-L1与PD-1的反式结合。肿瘤细胞或APC表面过量的PD-L1可与T细胞表面PD-1或CD80反式结合。APC:抗原提呈细胞;TCR:T细胞受体;PD-L1:程序性死亡-配体1;PD-1:程序性死亡受体-1;CTLA-4:细胞毒性T细胞相关蛋白-4;Treg:调节性T细胞;MHC:主要组织相容性复合体

图1 PD-L1与PD-1或CD80顺式与反式结合模型图

2 cis-PD-L1/CD80 相互作用及其调控机制

尽管 PD-L1 和 CD80 分别是 PD-1 和 CD28/CTLA-4 的配体^[19], 但之前研究表明两者间也相互影响^[20]。T 细胞表面 PD-L1 或 CD80 可与 APC 表面 CD80 或 PD-L1 反式相互作用, 以转导 T 细胞活化的共抑制信号^[21]。最近证据^[22]表明, PD-L1 和 CD80 在相同细胞上可顺式结合。有报告^[23]称, PD-L1⁺ 肿瘤细胞系上 CD80 的过度表达削弱了 PD-L1 对肿瘤的保护作用; SUGIURA 等人^[24]报告显示, 在自身免疫和肿瘤模型中, 通过将含 PD-L1 和 CD80 突变体 (PD-L1-Y56A 和 CD80-L107E) 的基因转入小鼠系, 可破坏 APC 上 PD-L1 与 CD80 的结合, 随后在对肿瘤相关抗原和自身抗原的免疫应答过程中, T 细胞活性和抗肿瘤免疫反应严重减弱, 均证实 CD80 可与 PD-L1 顺式作用并发挥抗肿瘤效应。cis-PD-L1/CD80 可通过不同的机制调控免疫反应。首先, cis-CD80 直接与 PD-1 竞争 PD-L1 分子上作用位点, 阻止 PD-1 反式结合而抑制 T 细胞耗竭^[22, 24]; 其次, cis-PD-L1 通过破坏 CD80 同源二聚体降低 CD80 与 CTLA-4 相互作用的亲和力, 抑制 CTLA-4 信号通路; 最后, 对于 cis-PD-L1/CD80 对 CD28 信号通路的影响, 研究^[25]提出, 其保留了 CD80 激活 T 细胞共刺激受体 CD28 的能力。因为与 CTLA-4 不同, CD28 可与 CD80 单体 (无须同源二聚体) 结合^[26], 即 cis-PD-L1/CD80 复合体仍可与 CD28 互作传递共刺激信号 (图 1)。

2.1 cis-PD-L1/CD80 抑制 trans-PD-1/PD-L1 信号通路

cis-PD-L1/CD80 通过结合 PD-L1, 在体外和体内实验中均显示可抑制 trans-PD-L1/PD-1 结合而保护 T 细胞功能^[24-25]。一项关于肿瘤微环境中树突状细胞 (dendritic cell, DC) 上 cis-PD-L1/CD80 在 T 细胞启动或再激活方面的作用机制的研究显示, 在外周和肿瘤组织中, PD-L1 相对于 CD80 在 DC 上的表达量更丰富, 且 CD80 在功能上被 cis-PD-L1 抑制^[27]。而此观点与前文提到的“cis-PD-L1/CD80 仍可结合 CD28 发挥作用^[25]”不一致, 考虑是否与研究的靶细胞上 PD-L1 与 CD80 的相对丰度相关 (当相对蛋白质丰度差异显著时, 顺式相互作用的影响可能被掩盖), 或者部分研究可能仅检测 CD80 单体与 CD28 的结合, 而未检测 cis-PD-L1/CD80 复合体与 CD28 的结合, 需未来不断深入研究。另一方面, DC 上 cis-PD-L1/CD80 可阻止其表面 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 反式结合而抑制 T 细胞耗竭^[27]。可见在多个受体-配体系统中, 细胞表面暴露的受体与邻近细胞上配体的反式互作能力可能被同一细胞上配体的顺式互作调节。这种相互作用的调控可能取决于肿瘤组织整体 CD80 和 PD-L1 的相对蛋白质丰度。利用生物化学和细胞生物学技术研究表明, 3.5 倍量的 cis-CD80 可阻断

80% trans-PD-L1/PD-1 相互作用^[27], 故研究者提出将 CD80 作为 PD-1/L1 靶向免疫治疗的生物标志物。

2.2 cis-PD-L1/CD80 抑制 CTLA-4 信号通路

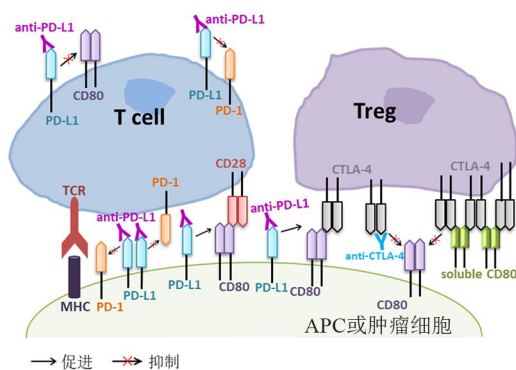
CTLA-4 是 T 细胞免疫应答的必需负性调节因子, 其与共刺激受体 CD28 共享两个配体 (CD80/86), 但 CTLA-4 对 CD80/86 的亲和力高于 CD28 10~20 倍。目前, CTLA-4 作用机制仍存在争议^[28]: (1) 认为可能由 CTLA-4 胞质结构域介导的细胞内抑制信号发挥作用; (2) CTLA-4 可增加 T 细胞运动, 限制 APC 与 T 细胞间相互作用; (3) 认为 CTLA-4 可通过反式内吞作用从配体细胞中捕获 CD80/86 配体, CTLA-4⁺ 细胞内出现被吞噬的含 CD86 的囊泡并随后被降解, 即 CTLA-4 作为效应分子通过消耗细胞外配体间接抑制 CD28 共刺激信号。研究^[29]显示, 可溶性 CD80 可与活化的人外周血单核细胞上 CTLA-4 结合, 但 CTLA-4 拮抗剂抗体数量的增加并不会增加 T 细胞的活化, 表明可溶性 CD80 蛋白并不通过 CTLA-4 信号影响 T 细胞功能, 可能提示 CTLA-4 对 T 细胞的抑制作用并非作为抑制性信号发挥的, 而是通过竞争 CD80 并阻止其与 CD28 结合以抑制 T 细胞 (图 2)。ZHAO 等^[25]研究通过使用体外重建、工程细胞系和免疫检查点抑制剂证实了 cis-PD-L1/CD80 的结合, 定量生物化学和细胞生物学检测显示, cis-PD-L1 通过抑制 CD80/CD80 二聚化而影响 CD80/CTLA-4 的共聚集, 阻止了 CTLA-4 介导的 CD80 反式内吞作用^[25]。与此一致, PD-L1 的阻断可破坏 cis-PD-L1/CD80 作用, 释放 CD80 使其与 T 细胞上 CTLA-4 产生更强的结合, 这在一定程度上反而减弱了 PD-L1 阻断的效果^[25]。尽管最近一项研究^[24]发现, cis-PD-L1 对 CD80/CTLA-4 的相互作用并无影响, 但该研究使用的是 CTLA-4 五聚体, 其人工高亲和力可能掩盖了 cis-PD-L1 的影响; 而 ZHAO 等^[25]的研究则利用了类似生理状态的 CTLA-4 二聚体。

总体上认为, cis-PD-L1 通过破坏 CD80 同源二聚体选择性削弱 CTLA-4 结合, 可能将 CD80 从结合 CTLA-4 发挥抑制性作用转变为结合表达量更多的 CD28 而发挥刺激性作用。因此, cis-PD-L1/CD80 相互作用的研究对肿瘤免疫微环境各分子网络间互作机制及肿瘤免疫治疗均有重要意义。

3 PD-L1 顺式互作网络影响免疫检查点抑制剂治疗

基于以上机制研究, 认为 PD-L1 抗体不同于 PD-1 抗体, 其可能通过双重作用介导免疫效应: (1) 破坏 T 细胞与肿瘤或 APC 间 trans-PD-L1/PD-1 作用而消除 T 细胞抑制信号, 恢复 IFN- γ 的产生和功能活性^[30]; (2) 破坏 cis-PD-L1/CD80 相互作用而释放 CD80, 使 CD80 高亲和力地与 CD28 结合转导正向刺激信号^[27]。研究^[27]显示, 在 T 细

胞和DC共存时,使用PD-1抗体封闭T细胞上PD-1可使CD28信号增强32%;而在PD-1已被封闭且排除PD-1/PD-L1间相互作用后,再向其中加入PD-L1抗体,又可进一步使CD28信号的增强幅度升高52%。OH等^[13]的研究也证明,肿瘤中DC表面可同时表达CD80和大量PD-L1,两者顺式结合可阻断DC表面CD80与T细胞表面CD28的结合而抑制T细胞活化。随后,PD-L1抑制剂的加入可通过抑制DC上PD-L1而释放CD80并大幅提升T细胞上CD28的表达。然而,考虑到PD-L1/CD80顺式作用的破坏对负性调控因子CTLA-4的影响,有人提出了抗PD-L1治疗的“副作用”:通过破坏cis-PD-L1/CD80,抗PD-L1允许CD80同源二聚体化而促使其与Treg和活化T细胞上CTLA-4高亲和力结合,促进(释放)Treg介导的免疫耗竭,即抗PD-L1以CTLA-4依赖性方式耗竭APC上的CD80,限制CD28共刺激信号^[25]。因此,可以解释抗PD-1和抗PD-L1药物间临床疗效的显著差异^[31-33]。而这种“副作用”可通过同时阻断CTLA-4来预防,为肿瘤免疫治疗中联合使用PD-L1和CTLA-4信号通路抑制剂提供了依据^[34-37](图2)。目前,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)已批准纳武单抗(nivolumab)联合伊匹单抗(ipilimumab)用于晚期黑色素瘤的一线治疗,其他癌种中两者联合治疗的II/III期临床试验也正在招募中(NCT03342417、NCT03222076、NCT02785952、NCT03138512、NCT03097939、NCT03570619、NCT02919683)。此外,鉴于cis-PD-L1/PD-1相互作用,选择性阻断肿瘤细胞固有PD-L1或PD-1可能释放肿瘤固有PD-1或PD-L1,抑制T细胞信号和细胞毒性。



PD-L1单克隆抗体可结合细胞表面PD-L1,一方面可抑制PD-1和PD-L1反式作用,另一方面破坏cis-PD-L1/CD80和cis-PD-L1/PD-1,释放的CD80可形成同源二聚体后结合CD28发挥正性刺激作用,同时结合Treg细胞表面的CTLA-4分子发挥负性调控作用,这种“副反应”可被CTLA-4单克隆抗体阻滞;CTLA-4单克隆抗体可结合Treg细胞表面CTLA-4而抑制其与CD80的结合;可溶性CD80可结合Treg细胞表面CTLA-4,使其呈现饱和状态而无法结合CD80

图2 免疫检查点抑制剂对PD-L1顺式互作网络的影响

PD-L1和抗PD-L1净效应取决于PD-1和CTLA-4的相对量,并推测,随着T细胞上PD-1量的增加,PD-L1将从刺激性受体(与CD80顺式结合)转换为抑制性受体(与PD-1反式结合)^[25]。基于PD-L1/CD80/PD-1/CTLA-4间复杂信号网络,研究者提出将这些分子在细胞表面的相对丰度作为免疫检查点抑制剂选择的依据和潜在生物标志物。当APC细胞表面CD80的表达大量超过PD-L1时,cis-CD80将阻断trans-PD-L1/PD-1通路,而过量的游离CD80可能与T细胞表面CTLA-4结合^[25],这种情况适合选择包含抗CTLA-4抗体的治疗;相反,当PD-L1表达超过CD80时,与CD80顺式结合的PD-L1可能会通过保护CD80而抑制CTLA-4信号通路和Treg细胞功能,剩余的PD-L1将触发PD-1反式调节作用^[26],这种情况适合选择包含抗PD-1/L1抗体的治疗。

4 结语

近年来,免疫检查点抑制剂治疗对抗人类肿瘤方面取得了令人振奋的进展,通过不断探索,对PD-L1/PD-1/CD80/CTLA-4等分子间相互作用模式有了深入的了解。除经典地作为T细胞抑制性受体外,研究揭示了同一细胞上共表达的PD-1和PD-L1、PD-L1和CD80间顺式互作网络和对CD28、CTLA-4的不同调控方式,以及在免疫检查点抑制剂治疗中发挥的作用,为肿瘤免疫治疗作用机制的认识带来新的变革。这些证据表明,多维调节是各种信号系统微调细胞反应的共同机制,这也是近几年在肿瘤与免疫系统相互作用研究方面通过不断探索发现的新的认识。本文对cis-PD-L1/PD-1、cis-PD-L1/CD80通路以及其与CTLA-4、CD28分子组成的复杂网络间互作进行了深入分析,并概述了这种顺式互作通路的阻断对T细胞信号、细胞毒性功能和抗肿瘤免疫治疗疗效的影响。

然而,目前对PD-L1/PD-1/CD80/CTLA-4等分子间相作网络的了解仍不足。例如,CD80在功能上是否可被cis-PD-L1抑制;CD28结合cis-PD-L1/CD80复合体是否与其结合CD80单体发挥相同程度的刺激作用;CTLA-4负性调控机制的争议性;PD-L1顺式互作在正常免疫调节和肿瘤组织内表达量、互作机制和发挥作用的差异等,未来需深入研究。有趣的是,近期报道^[6]显示,NK细胞中PD-L1或与PD-L1抗体结合后可以PD-1非依赖方式发挥刺激性受体作用,促进NK细胞活化和增殖。可见,免疫细胞上PD-L1网络调控方式和机制十分复杂,促使研究者对其进行深入探讨并逐步形成新的认识和理论。总之,靶向cis-PD-L1互作通路可能在激活免疫系统方面更有效,为

晚期肿瘤治疗带来新机会。随着这些靶向物的出现并用于基础和临床研究,未来的研究将测试并开发选择性阻断PD-L1反式或顺式相互作用的药物,在实验动物模型和临床试验中进行更广泛的研究,开发新型肿瘤免疫治疗方法以获得更好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] GOLDBERG S B, SCHALPER K A, GETTINGER S N, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 655-663[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251621/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30111-X.
- [2] SCHMID P, RUGO H S, ADAMS S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1):44-59[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
- [3] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16):1535-1546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562797/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
- [4] NAUMANN R W, HOLLEBECQUE A, MEYER T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I / II CheckMate 358 trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31):2825-2834 [2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487218/>. DOI: 10.1200/JCO.19.00739.
- [5] DONG W, WU X, MA S, et al. The mechanism of anti-PD-1 antibody efficacy against PD-L1-negative tumors identifies NK cells expressing PD-L1 as a cytolytic effector[J/OL]. *Cancer Discov*, 2019, 9(10): 1422-1437[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340937/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1259.
- [6] SPRINZAK D, LAKHANPAL A, LEBON L, et al. Cis-interactions between Notch and Delta generate mutually exclusive signalling states[J/OL]. *Nature*, 2010, 465(7294): 86-90[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418862/>. DOI: 10.1038/nature08959.
- [7] HAKLAI-TOPPER L, MLECHKOVICH G, SAVARIEGO D, et al. Cis interaction between Semaphorin6A and Plexin-A4 modulates the repulsive response to Sema6A[J/OL]. *EMBO J*, 2010, 29(15): 2635-2645[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606624/>. DOI:10.1038/emboj.2010.147.
- [8] KAO T J, KANIA A. Ephrin-mediated cis-attenuation of Eph receptor signaling is essential for spinal motor axon guidance[J]. *Neuron*, 2011,71(1):76-91. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.031.
- [9] CHEUNG T C, OBORNE L M, STEINBERG M W, et al. T cell intrinsic heterodimeric complexes between HVEM and BTLA determine receptivity to the surrounding microenvironment[J/OL]. *J Immunol*, 2009, 183(11): 7286-7296[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19915044/>. DOI:10.4049/jimmunol.0902490.
- [10] HELD W, MARIUZZA R A. Cis interactions of immunoreceptors with MHC and non-MHC ligands[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(4): 269-278[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309314/>. DOI:10.1038/nri2278.
- [11] WU N, ZHONG M C, RONCAGALLI R, et al. A hematopoietic cell-driven mechanism involving SLAMF6 receptor, SAP adaptors and SHP-1 phosphatase regulates NK cell education[J/OL]. *Nat Immunol*, 2016, 17(4): 387-396[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878112/>. DOI:10.1038/ni.3369.
- [12] YAO H, WANG H, LI C, et al. Cancer cell-intrinsic PD-1 and implications in combinatorial immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1774[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105035/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01774.
- [13] OH S A, WU D C, CHEUNG J, et al. PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 681-691. DOI:10.1038/s43018-020-0075-x.
- [14] ASAI A, YASUOKA H, MATSUI M, et al. Programmed death 1 ligand expression in the monocytes of patients with hepatocellular carcinoma depends on tumor progression[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2286[2020-07-17]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/8/2286>. DOI:10.3390/cancers12082286.
- [15] SAKA D, GÖKALP M, PIYADE B, et al. Mechanisms of T-cell exhaustion in pancreatic cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2274 [2020-07-17]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/8/2274>. DOI: 10.3390/cancers12082274.
- [16] SAITO T. Molecular dynamics of co-signal molecules in T-cell activation[M]//Co-signal molecules in T cell activation. Singapore: Springer Singapore, 2019: 135-152. DOI:10.1007/978-981-32-9717-3_5.
- [17] HUANG J. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in cis to attenuate PD-1 signaling in T cells[J]. *Cell Reports*, 2018, 24(2):379-390. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.054.
- [18] SUN C, MEZZADRA R, SCHUMACHER T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 434-452. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- [19] SHARPE A H, PAUKEN K E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167 [2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990585/>. DOI: 10.1038/nri.2017.108.
- [20] SANSOM D M, WALKER L S K. Dimers aren't forever: CD80 breaks up with PD-L1[J]. *Immunity*, 2019, 51(6): 972-974. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.011.
- [21] ROLLINS M R, GIBBONS J R M. CD80 expressed by CD8(+) T cells contributes to PD-L1-induced apoptosis of activated CD8(+) T cells[J/OL]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 7659462[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181416/>. DOI: 10.1155/2017/7659462.
- [22] CHAUDHRI A, XIAO Y, KLEE A N, et al. PD-L1 binds to B7-1 only in cis on the same cell surface[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(8):921-929[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871885/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0316.
- [23] HAILE S T, BOSCH J J, AGU N I, et al. Tumor cell programmed death ligand 1-mediated T cell suppression is overcome by coexpression of CD80[J/OL]. *J Immunol*, 2011, 186(12):6822-6829 [2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2155531/>. DOI: 10.4049/jimmunol.1003682.
- [24] SUGIURA D, MARUHASHI T, OKAZAKI I M, et al. Restriction

- of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses[J/OL]. *Science*, 2019, 364(6440):558-566 [2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000591/>. DOI: 10.1126/science.aav7062.
- [25] ZHAO Y, LEE C K, LIN C H, et al. PD-L1:CD80 cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1059-1073. e9[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31757674/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.003.
- [26] EVANS E J, ESNOUF R M, MANSO-SANCHO R, et al. Crystal structure of a soluble CD28-Fab complex[J/OL]. *Nat Immunol*, 2005, 6(3): 271-279[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15696168/>. DOI:10.1038/ni1170.
- [27] MAYOUX M, ROLLER A, PULKOV V, et al. Dendritic cells dictate responses to PD-L1 blockade cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(534): eaav7431[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161104/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aav7431.
- [28] HORN L A, LONG T M, ATKINSON R, et al. Soluble CD80 protein delays tumor growth and promotes tumor infiltrating lymphocytes[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(1): 59-68[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122838/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0026.
- [29] OSTRAND-ROSENBERG S, HORN L A, ALVAREZ J A. Novel strategies for inhibiting PD-1 pathway-mediated immune suppression while simultaneously delivering activating signals to tumor-reactive T cells[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(10):1287-1293 [2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792524/>. DOI: 10.1007/s00262-015-1677-5.
- [30] QURESHI O S, ZHENG Y, NAKAMURA K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4[J/OL]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474713/>. DOI: 10.1126/science.1202947.
- [31] PASSIGLIA F, GALVANO A, RIZZO S, et al. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: an indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab[J/OL]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6):1277-1284[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080213/>. DOI:10.1002/ijc.31136
- [32] ZHANG Y X, ZHOU H Q, ZHANG L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 1-4. DOI: 10.1186/s40425-018-0427-6.
- [33] BANNA G L, CANTALE O, BERSANELLI M, et al. Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm[J/OL]. *Oncol Rev*, 2020, 14(2):490[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782728/>. DOI: 10.4081/oncol.2020.490.
- [34] BERSANELLI M, TISEO M, BANNA G L. Nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 874-875. DOI: 10.1056/NEJMc1916859.
- [35] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE C R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2020-2031[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231.
- [36] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492[2020-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361170/>. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [37] LEBBÉ C, MEYER N, MORTIER L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV checkMate 511 trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(11):867-875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811280/>. DOI:10.1200/JCO.18.01998.

[收稿日期] 2020-09-06

[修回日期] 2020-10-18

[本文编辑] 韩丹